

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592507

研究課題名(和文) アレルギー性鼻炎の診断治療における鼻腔一酸化窒素濃度の有用性の検討

研究課題名(英文) Usefulness of the nasal nitric oxide density in the diagnosis treatment of allergic rhinitis

研究代表者

山本 英之 (YAMAMOTO, HIDEYUKI)

福井大学・医学部・特別研究員

研究者番号：50345691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：スギ花粉症患者と非スギ花粉症患者を対象にスギ花粉飛散期に鼻腔一酸化窒素(nNO)測定を行い症状との相関を調べた。スギ花粉飛散時期におけるスギ花粉症症状陽性患者のnNOは、非スギ花粉症患者のnNOに比べて有意に高値を示し、スギ花粉症患者の症状スコアとnNOは正の相関関係を示した。スギ花粉症患者に対して抗ロイコトリエン薬であるモンテルカストを投与し、nNOを測定したところ、モンテルカスト内服によるnNOの有意な変化は見られなかった。通年性アレルギー性鼻炎患者に対して両側粘膜下甲介骨切除術、後鼻神経切断術を施行し、術前術後のnNOの測定を行ったところ手術後に有意にnNOの低下を認めた。

研究成果の概要(英文)：We compared the levels of nasal nitric oxide (nNO) between patients with seasonal allergic rhinitis of Japanese cedar pollen (SAR-JCP) and people with non SAR-JCP during JCP season. The levels of nNO in SAR-JCP groups were significantly higher than that of non SAR-JCP group. In the patient with SAR-JCP, symptom score was positively correlated with the levels of nNO, significantly. To evaluate the effect of anti-allergic medicine on levels of nNO in the patient with SAR-JCP, nNO was measured in patients with SAR-JCP before and after administration of anti-allergic medicine, olopatadine. We could not find any differences in levels of nNO between before and after administration of olopatadine. We also observed the effect of nasal surgery on the levels of nNO in the patient with perennial allergic rhinitis (PAR). Nasal surgery (submucosal conchotomy and posterior nerve resection) significantly decreased the levels of nNO.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：鼻腔一酸化窒素濃度 アレルギー性鼻炎 臨床試験 NO合成酵素 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

近年、アレルギー性鼻炎の罹患率の増加は著しい。特にスギ花粉症は国民病ともいえる代表的な季節性アレルギー性鼻炎である。2006年～2007年に1540名の疫学調査を福井県で行ったところ、CAP-RAST のスコア 2 以上は、スギ特異的 IgE が最も高く 855 名 (55.5%) であり、うち 610 名 (39.6%) はスギ花粉飛散時期にアレルギー症状を有していた。この罹患率は、ほぼ全国調査と同じ数字を示し、ここ 10 年間で約 10% の増加を認めていた。この増加にともなう社会経済的損失、医療支出、QOL の低下は大きく、国家財政逼迫の一端を担っている。しかし、アレルギー性鼻炎の重症度評価は、症状スコアや QOL アンケートなどの主観的評価に依るところが大きく、症状評価の客観的指標の確立による、より効率的な治療成績が求められている。

アレルギー炎症には多くの因子が関与しているが、その中で酸化ストレスもアレルギー性鼻炎の発症、病態、重症化に影響を及ぼしている。酸化ストレスとは内的あるいは外的な原因によって生じた活性酸素 (フリーラジカル) を生体が十分に処理できないために生じた病態のことであり、生体のストレス応答を修飾する。

最近、上下気道の好酸球性炎症の評価法として一酸化窒素濃度 (nitric oxide: NO) の測定が注目を集めている。下気道においては、非侵襲的であり簡便で繰り返し測定可能であること、喀痰や血中の好酸球と相関を認めることから、気管支喘息における気道炎症の検出に適している。呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) は喘息の治療評価に有用であり、効果の指標とすることでより少ない治療薬で同等以上のコントロールが得られるとの報告があり、医療経済学的にも評価が高い。

One-airway, one-disease の概念によると気管支喘息とアレルギー性鼻炎は共通点が多く、ともに気道粘膜周囲の好酸球性炎症を主体とする。上気道においては、鼻腔粘膜で NO が多く産生されることがわかっており、nNO は鼻腔内の好酸球性炎症の指標として期待される。しかし、本邦における nNO の研究は少なく、アレルギー性鼻炎の評価法として確立されていない。

我々のこれまでの研究では、NO の酸化物である nitrite/nitrate (NO_x-) が血中、尿中、鼻腔洗浄液中それぞれの値でスギ花粉症患者の症状スコアと相関した。また、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象にした臨床試験においても治療薬による nNO 値の改善を認めており、nNO は上気道においても客観的指標となる可能性は高い。現在、アレルギー性鼻炎の評価において信頼に足る客観的検査はなく、侵襲なく簡便に行える nNO は非常に魅力的である。

NO は、L-アルギニンを基質として、一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide

synthase: NOS) により産生される。NOS には 3 つのアイソフォーム (NOS1, NOS2, NOS3) が存在し、アレルギー性鼻炎動物モデルで NOS2 が有意に上昇していたと報告されている。最近の研究では、アレルギー性鼻炎マウスモデルにおいてアレルギー感作群で NOS1 の発現低下、NOS2, NOS3 の発現増加することが解っており、アレルギー性鼻炎の病態に関係している。また、NO は気道の炎症で上昇するのみならず、Th1・Th2 バランスを変化させることによりアレルギー反応を惹起するとされている。NOS が血清 IgE 値を上昇させ、アレルギー反応に関係しているとの報告もあり、鼻粘膜局所の NO の制御は新たな治療戦略となる可能性がある。

アレルギー性鼻炎の重症度、治療効果の客観的検査法はなく、低侵襲で簡便な検査法が求められている。nNO はその条件に合致し、今回の研究で nNO を evidence としたオーダーメイド治療の新たな基準の構築が期待される。これは、医療支出、QOL 両面で非常に重要な意義を持つ。また、NO をターゲットにした治療は、アレルギー性疾患に対する有力な治療戦略となる可能性がある。

2. 研究の目的

アレルギー性鼻炎の診断治療の客観的評価法として、局所の酸化ストレスを反映する鼻腔一酸化窒素濃度 (nNO) の有用性につき検討し、検査法としての評価を確立する。nNO とアレルギー炎症の病態との関係を分子生物学的・遺伝子学的に明らかにし、オーダーメイド治療の新しい基準作りを行う。さらに NO をターゲットにした新たな遺伝子治療の可能性を探る。

3. 研究の方法

アレルギー性鼻炎患者を対象に抗アレルギー薬を用いた臨床試験を行い、鼻腔一酸化窒素濃度 (nNO) を測定し変化を調べる。nNO 改善陽性群および陰性群において細胞内での IgE 産生亢進シグナルを同定し、その制御につき調べる。さらに、ストレス関連遺伝子の SNP との相関について検討する。

(1) アレルギー性鼻炎患者の nNO 測定

福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科外来を受診した通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に抗ヒスタミン薬を投与し、治療前後で nNO 測定を行う。治療前後の鼻汁好酸球数、visual analogue scale (VAS) を測定し nNO との関連を調べ、その有用性につき検討する。

(2) スギ花粉症患者を対象とした比較対照試験による評価

福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科外来を受診したスギ花粉症患者 50 例に対し花粉非飛散期に、前年と同じ抗ヒスタミン薬を内服させる。花粉飛散前、飛散ピーク時、飛

散後で nNO 測定、血中、尿中、鼻腔洗浄液中 NOx - 測定を行い、VAS による症状スコア、JRQLQ による QOL スコアとの相関を調べる。症状を有しながら全く無治療で過ごすスギ花粉症患者学生ボランティア 50 例においても同じ項目を測定し比較検討する。

抗ロイコトリエン薬単独でスギ花粉シーズンを過ごすスギ花粉症患者ボランティア 50 例を募り、と同じ項目を測定する。

鼻噴霧ステロイド薬単独でスギ花粉シーズンを過ごすスギ花粉症患者ボランティア 50 例を募り、と同じ項目を測定する。

通年性アレルギー性鼻炎患者に対して行った鼻手術（粘膜下甲介骨切除術、後鼻神経切断術）に対して術前術後の nNO の測定を行う。

4. 研究成果

(1) スギ花粉症患者 34 例とスギ特異的 IgE 抗体陰性患者 33 例を対象にスギ花粉飛散期に鼻腔一酸化窒素濃度 (nNO) の測定を行い、症状との相関を調べた。スギ花粉飛散期におけるスギ花粉症症状陽性患者の nNO は、陰性患者の nNO に比べて有意に高値を示した。また、スギ花粉症症状陽性患者の症状スコアの合計値と nNO は正の相関関係を示した。

(2) スギ花粉症患者に対する抗アレルギー薬の投与が nNO の産生に与える影響について検討を行った。抗ロイコトリエン薬であるモンテルカストは、アレルギー性鼻炎における鼻閉を中心とした症状に効果的であるとされている。スギ花粉症患者 52 例を対象にモンテルカストを用いたプラセボ対照二重盲検試験における、スギアレルギー誘発時の呼気中、及び鼻腔の NO の変化について検討した。その結果、モンテルカスト実薬内服後の呼気中 NO が有意に低下していた。一方、nNO はモンテルカスト内服後も有意な変化は見られなかった。また実薬、偽薬両群において、アレルギー誘発前の nNO と誘発後の鼻閉とに有意な相関を認めた。これらの結果から nNO は、アレルギー性鼻炎の症状の重症度を事前に予測できる可能性が示唆された。

(3) スギ花粉症患者に対するステロイド点鼻薬の効果について検討を行った。ステロイド点鼻薬は第二世代抗ヒスタミン薬に抵抗性の鼻閉にも有効である。鼻噴霧用ステロイド薬モメタゾンフランカルボン酸（以下 MNFS）を用い、通年性アレルギー性鼻炎患者 57 例を対象に MNFS またはプラセボを 2 週間ずつ投与し、無作為化クロスオーバー群間比較にてその効果につき検討を行った。MNFS は有意にくしゃみ、鼻水の鼻症状スコアを改善した。また QOL 調査では日常生活、野外生活、社会生活の各領域で QOL を有意に改善した。しかしながら、呼気中、鼻腔中の NO には明らかな変化は認めなかった。

(4) アレルギー性鼻炎患者に対する鼻手術（粘膜下甲介骨切除術、後鼻神経切断術）の効果について検討を行った。重篤な鼻閉症状を有する通年性アレルギー性鼻炎患者 38 例において術前術後の nNO の測定を行った。その結果、術後群において統計学的に有意差をもって nNO の値が低下していることが分かった。更に非アトピー群慢性副鼻腔炎患者 24 名における術前術後の nNO の測定も行った。その結果いずれの症例でも症状の改善は認められたが、術前術後で nNO の値に有意な差は認められなかった。これらの結果から nNO の値は、ただ単に鼻腔通気度や、副鼻腔の閉塞などに影響されるのではなく、アレルギー性炎症に特異的なものである可能性が強く示唆された。

(5) 舌下免疫療法によるスギ花粉症患者における nNO 濃度の影響を検討した。舌下免疫療法 1~3 年目の患者群 (n=65) においてはスギ花粉飛散時期、及び非飛散時期で有意な nNO の変化は認められなかった。しかし舌下免疫療法 4 年目の患者群 (n=35) では統計学的有意差には至らないものの、治療群で nNO が低下傾向にあった。一般に舌下免疫療法は治療効果が患者固体間でその効果の発現に差が大きく、さらに我々の研究では継続年数が多いほど症状が改善することが分かっている。このため、舌下免疫治療を更に長期間受けた患者群では、更に nNO 値の変化が見られる可能性もあり、現在引き続き研究を継続している。

(6) 酸化ストレスもアレルギー性炎症の増悪因子のひとつであると考えられている。酸化的環境下では NO は酸素やスーパーオキシド (O²⁻) と反応し NOx - を生成する。NOx - は個体における酸化ストレスを反映するといわれており、アレルギー性鼻炎の重症度のマーカーになる可能性がある。我々はスギ花粉症患者 21 人と、非スギ花粉症群 12 人を対象にスギ抗原刺激による尿、血清、鼻腔洗浄液の NOx - の測定を行った。すると血清、鼻腔洗浄液の NOx - が症状スコアの合計値と有意に正の相関関係を示すことを明らかにした。これらの結果から、鼻腔で産生される NO はアレルギー性鼻炎の重症度を反映するだけではなく、鼻腔で産生されたあとも酸化ストレスなど周囲の環境によって修飾され症状に大きく影響を与えることが示唆された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Yamamoto H, Yamada T, Sakashita M, Kubo S, Susuki D, Tokunaga T, Ogi K,

Terasawa Y, Yamashita S, Kayano Y, Masada M, Kimura Y, Fujieda S.
Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis
査読有、2012、17-22.

Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, Sakashita M, Tokunaga T, Susuki D, Narita N, Ogi K, Kanno M, Yamashita S, Terasawa Y, Kayano Y, Masada M, Fujieda S.
Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. 査読有 2012,9-16.

Yamada T, Jiang X, Kubo S, Sakashita M, Narita N, Yamamoto H, Sunaga H, Fujieda S、
B type CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced BlyS expression and production in human tonsillar fibroblasts,
査読有 2011, 365-71.

〔学会発表〕(計 6 件)

山本英之、藤枝重治、山田武千代、坂下雅文、窪誠太、鈴木弟、森川大洋：スギ花粉症患者における第2世代抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬併用療法の検討 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2012.5.10 新潟

山本英之：スギ花粉症の治療 医師主導型臨床試験による EBM (Evidence-based medicine)の確立 第42回 舞鶴共済病院院内学術発表会 2012.6 舞鶴

山本英之：スギ花粉症の治療 医師主導型臨床試験による EBM (Evidence-based medicine)の確立 第7回 京都北部耳鼻咽喉科臨床研究会 2012.6 京都

山本英之、山田武千代、窪誠太、大澤陽子、木村有一、呉明美、鈴木弟、高林哲司、岡本昌之、藤枝重治 スギ花粉症に対するオロパタジン塩酸塩の治療効果とQOLに及ぼす影響(プラセボ対照二重盲検比較試験)第27回日耳鼻福井県地方部会学術講演会 2012.3.31 福井

H.Yamamoto, S.Fujieda, T.Yamada, S.Kubo, M.Sakasita, D.Susuki, T.Morikawa:
Efficacy of the co-administration of montelukast and loratadine for seasonal allergic rhinitis, 4th International Conference on Drug Discovery & Therapy, 2012.02.13, Dubai(UAE)

山本英之、藤枝重治、窪誠太、伊藤有未、扇和弘、菅野真史、徳永貴広：スギ花粉症におけるモンテルカスト初期療法とロラタジン上乗せ効果の検討、第73回耳鼻咽喉科臨床学会学術講演会、2011.06.23、松本市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

山本英之 (YAMAMOTO, HIDEYUKI)
福井大学・医学部・特別研究員
研究者番号：50345691

(2)研究分担者

藤枝重治 (FUJIEDA, SHIGEHARU)
福井大学・医学部・教授
研究者番号：30238539

坂下雅文 (SAKASHITA, MASAFUMI)
福井大学・医学部・助教
研究者番号：40555455

(3)連携研究者

()

研究者番号：